

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成21年1月22日 (2009.1.22)

【公表番号】特表2006-520814(P2006-520814A)

【公表日】平成18年9月14日 (2006.9.14)

【年通号数】公開・登録公報2006-036

【出願番号】特願2006-508639(P2006-508639)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7024 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 45/08 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/32 (2006.01)

A 6 1 P 25/34 (2006.01)

A 6 1 P 25/36 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 H 11/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/7024

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 45/08

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/32

A 6 1 P 25/34

A 6 1 P 25/36

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 0 7 H 11/00

【手続補正書】

【提出日】平成20年11月17日(2008.11.17)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下を含む、ナノ粒子状トピラメート組成物：

(a) トピラメートまたはその塩の粒子であって、トピラメート粒子が2ミクロン未満の有効平均粒径を有する、粒子；および

(b) 少なくとも一つの表面安定剤。

【請求項 2】

ナノ粒子状トピラメート粒子の有効平均粒径が、1900nm未満、1800nm未満、1700nm未満、1600nm未満、1500nm未満、1400nm未満、1300nm未満、1200nm未満、1100nm未満、1000nm未満、900nm未満、800nm未満、700nm未満、600nm未満、500nm未満、400nm未満、300nm未満、250nm未満、200nm未満、150nm未満、140nm未満、130nm未満、120nm未満、110nm未満、100nm未満、90nm未満、80nm未満、70nm未満、60nm未満、および50nm未満からなる群より選択される、請求項1記載の組成物。

【請求項 3】

トピラメート粒子の少なくとも約70%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%が有効平均粒径未満の粒径を有する、請求項2記載の組成物。

【請求項 4】

トピラメートが結晶相、アモルファス相、および半結晶相からなる群より選択される、請求項1記載の組成物。

【請求項 5】

組成物が経口、肺、直腸、眼、結腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所 (local)、口腔内、鼻、および局所 (topical) 投与からなる群より選択される投与のために製剤される、請求項1記載の組成物。

【請求項 6】

組成物が一つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、担体、またはその組み合わせをさらに含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 7】

トピラメートが、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた合計乾燥重量 (他の賦形剤は含まない) に基づき、約99.5重量%から約0.001重量%、約95重量%から約0.1重量%、および約90重量%から約0.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項1記載の組成物。

【請求項 8】

少なくとも一つの表面安定剤が、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた合計乾燥重量 (他の賦形剤は含まない) に基づき、約0.5重量%から約99.999重量%、約5.0重量%から約99.9重量%、および約10重量%から約99.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項1記載の組成物。

【請求項 9】

少なくとも二つの表面安定剤を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 10】

表面安定剤がアニオン表面安定剤、カチオン表面安定剤、双性イオン表面安定剤、およびイオン表面安定剤からなる群より選択される、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 1 1】

少なくとも一つの表面安定剤が、塩化セチルピリジニウム、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、グリセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸エステル、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、非結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、荷電リン脂質、ジオクチルスルホサクシネート、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリアルポリエーテルスルホネート、ステアリン酸スクロースおよびジステアリン酸スクロースの混合物、p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)、デカノイル-N-メチルグルカミド；n-デシル -D-グルコピラノシド；n-デシル -D-マルトピラノシド；n-ドデシル -D-グルコピラノシド；n-ドデシル -D-マルトシド；ヘプタノイル-N-メチルグルカミド；n-ヘプチル -D-グルコピラノシド；n-ヘプチル -D-チオグルコシド；n-ヘキシル -D-グルコピラノシド；ノナノイル-N-メチルグルカミド；n-ノイル -D-グルコピラノシド；オクタノイル-N-メチルグルカミド；n-オクチル -D-グルコピラノシド；オクチル -D-チオグルコピラノシド；リゾチーム、PEG-誘導体化リン脂質、PEG-誘導体化コレステロール、PEG-誘導体化ビタミンA、PEG-誘導体化ビタミンE、ならびに酢酸ビニルおよびビニルピロリドンのランダムコポリマーからなる群より選択される、請求項10記載の組成物。

## 【請求項 1 2】

少なくとも一つのカチオン表面安定剤が、ポリマー、生体高分子、多糖、セルロース誘導体 (cellulosic)、アルギン酸エステル、非ポリマー化合物、リン脂質、双性イオン安定剤、ポリ-n-メチルピリジニウム、アンスリウル (anthryul) ピリジニウムクロリド、キトサン、ポリリジン、ポリビニルイミダゾール、ポリブレン、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムプロミドプロミド (PMMTMABr)、ヘキシルデシルトリメチルアンモニウムプロミド (HDMAB)、ポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート、1,2ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アミノ(ポリエチレングリコール)2000] (ナトリウム塩)、ポリ(2-メタクリルオキシエチルトリメチルアンモニウムプロミド)、ポロキサミン、リゾチーム、アルギン酸、カラゲナン、POLYOX、カチオン脂質、スルホニウム、ホスホニウム、4級アンモニウム化合物、ステアリルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムプロミド、ココナツトリメチルアンモニウムクロリド、ココナツトリメチルアンモニウムプロミド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、C<sub>12-15</sub>ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、C<sub>12-15</sub>ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチル硫酸塩、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムプロミド、ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムクロリド、ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムプロミド、N-アルキル(C<sub>12-18</sub>)ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-アルキル(C<sub>14-18</sub>)ジメチル-ベンジルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウ

ムクロリドー水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、N-アルキルおよび(C<sub>12-14</sub>)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル-トリメチルアンモニウム塩、ジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシ化アルキアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシ化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化物一水和物、N-アルキル(C<sub>12-14</sub>)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムブロミド、C<sub>12</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>トリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリ-ジアルキルジメチルアンモニウムクロリド、ジメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化アルキルジメチルアンモニウム、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド、ポリクオタニウム10、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、コリンエステル、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物、臭化セチルピリジニウム、塩化セチルピリジニウム、4級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン化物塩、4級化アンモニウム塩ポリマー、アルキルピリジニウム塩、アミン、プロトン化4級アクリルアミド、メチル化4級ポリマー、ならびにカチオングアール(cationic guar)からなる群より選択される、請求項10記載の組成物。

【請求項13】

アミンがアルキルアミン、ジアルキルアミン、アルカノールアミン、ポリエチレンポリアミン、N,N-ジアルキルアミノアルキルアクリレート、ビニルピリジン、アミン塩、酢酸ラウリルアミン、酢酸ステアリルアミン、アルキルピリジニウム塩、アルキルイミダゾリウム塩、アミンオキシド、およびイミダゾリニウム塩からなる群より選択される、請求項12記載の組成物。

【請求項14】

カチオン表面安定剤が、塩化ベンザルコニウム、カルボニウム化合物、ホスホニウム化合物、オキソニウム化合物、ハロニウム化合物、カチオン有機金属化合物、4級リン化合物、ピリジニウム化合物、アニリニウム化合物、アンモニウム化合物、ヒドロキシルアンモニウム化合物、1級アンモニウム化合物、2級アンモニウム化合物、3級アンモニウム化合物、塩化ベヘナルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベヘントリモニウム、塩化ラウラルコニウム、塩化セタルコニウム、臭化セトリモニウム、塩化セトリモニウム、セチルアミンフッ化水素、塩化クロルアルイルメテンアミン(Quaternium-15)、塩化ジステアリルジモニウム(Quaternium-5)、塩化ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウム(Quaternium-14)、Quaternium-22、Quaternium-26、Quaternium-18ヘクトライト、塩化ジメチルアミノエチル塩酸塩、システイン塩酸塩、ジエタノールアンモニウムPOE(10)オレイルエーテルリン酸塩、ジエタノールアンモニウムPOE(3)オレイルエーテルリン酸塩、塩化タロー(tallow)アルコニウム、ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト、塩化ステアラルコニウム、臭化ドミフェン、安息香酸デナトニウム、塩化ミリスタルコニウム、塩化ラウルトリモニウム、エチレンジアミン2塩酸塩、塩酸グアニジン、ピリドキシンHCl、塩酸イオフェタミン、塩酸メグルミン、塩化メチルベンゼトニウム、臭化ミルトリモニウム、塩化オレイルトリモニウム、ポリクオタニウム-1、塩酸プロカイン、ココベタイン、ステアラルコニウムベントナイト、ステアラルコニウムヘクトナイト、ステアリルトリヒドロキシエチルプロピレンジアミン2フッ化水素、塩化タロートリモニウム、および臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムからなる群より選択される非ポリマー化合物である、請求項10記載の組成物。

【請求項15】

組成物が生体接着性である、請求項10、12、13、または14のいずれか一項記載の組成物

。

【請求項 16】

表面安定剤としてヒプロメロース、ドクセートナトリウム、またはその組み合わせを含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 17】

2ミクロンよりも大きい有効平均粒径を有するトピラメート組成物をさらに含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 18】

少なくとも一つの別の、2ミクロン未満の有効平均粒径を有するナノ粒子状トピラメート組成物をさらに含み、その別のナノ粒子状トピラメート組成物が請求項1記載のナノ粒子状トピラメート組成物の有効平均粒径と異なる有効平均粒径を有する、請求項1記載の組成物。

【請求項 19】

少なくとも一つの非トピラメート活性物質を別に含む、請求項1記載の組成物。

【請求項 20】

活性物質が、アミノ酸、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、栄養補助食品 (nutraceuticals)、食品サプリメント、中枢神経症状刺激剤、カロテノイド、コルチコステロイド、エラスターゼ阻害剤、抗真菌剤、アルキルキサンチン、腫瘍治療薬、制吐薬、鎮痛剤、オピオイド、解熱剤、心血管薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン剤、抗高血圧薬、抗ムスカリン薬、抗マイコバクテリア薬、抗新生物薬、免疫抑制剤、抗甲状腺薬、抗ウイルス剤、抗不安薬、鎮静剤、収斂剤、 $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断薬、 $\beta$ -アドレナリン受容体遮断薬、血液製剤、代用血液、心臓の変力剤、造影剤、コルチコステロイド、鎮咳剤、診断薬、画像診断薬、利尿薬、ドーパミン作動薬、止血剤、免疫学的物質、脂質調節剤、筋弛緩剤、副交感神経作動薬、副甲状腺カルシトニンおよび2ホスホン酸塩、プロスタグランジン、放射性医薬品、性ホルモン、抗アレルギー薬、刺激薬、食欲減退剤、交感神経様作用薬、甲状腺剤、血管拡張薬、血管調節剤、キサンチン、ミュー受容体アンタゴニスト、カップ受容体アンタゴニスト、非麻薬性鎮痛薬、モノアミン取り込み阻害剤、アデノシン調節剤、カンナビノイド、サブスタンスPアンタゴニスト、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、ならびにナトリウムチャンネル遮断薬からなる群より選択される、請求項19記載の組成物。

【請求項 21】

栄養補助食品が、ルテイン、葉酸、脂肪酸、果実抽出物、野菜抽出物、ビタミンサプリメント、ミネラルサプリメント、ホスファチジルセリン、リボ酸、メラトニン、グルコサミン/コンドロイチン、アロエベラ、ググル (Guggul)、グルタミン、アミノ酸、緑茶、リコペン、ホールフード (whole food)、食品添加物、ハーブ、植物栄養素 (phytonutrient)、抗酸化剤、果実のフラボノイド成分、月見草油、亜麻仁、魚油、海洋動物油、およびプロバイオティクスからなる群より選択される、請求項20記載の組成物。

【請求項 22】

少なくとも一つの非トピラメート活性物質が2ミクロン未満の有効平均粒径を有する、請求項19、20、または21のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 23】

少なくとも一つの非トピラメート活性物質が2ミクロンよりも大きい有効平均粒径を有する、請求項19、20、または21のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 24】

ずり速度0.1 (1/s) で2000mPas未満の粘度を有する液体剤形に製剤された、請求項1記載の組成物。

【請求項 25】

ずり速度0.1 (1/s) で以下からなる群より選択される粘度を有する、請求項24記載の組成物：約2000mPa・sから約1mPa・s、約1900mPa・sから約1mPa・s、約1800mPa・sから約1m

Pa・s、約1700mPa・sから約1mPa・s、約1600mPa・sから約1mPa・s、約1500mPa・sから約1mPa・s、約1400mPa・sから約1mPa・s、約1300mPa・sから約1mPa・s、約1200mPa・sから約1mPa・s、約1100mPa・sから約1mPa・s、約1000mPa・sから約1mPa・s、約900mPa・sから約1mPa・s、約800mPa・sから約1mPa・s、約700mPa・sから約1mPa・s、約600mPa・sから約1mPa・s、約500mPa・sから約1mPa・s、約400mPa・sから約1mPa・s、約300mPa・sから約1mPa・s、約200mPa・sから約1mPa・s、約175mPa・sから約1mPa・s、約150mPa・sから約1mPa・s、約125mPa・sから約1mPa・s、約100mPa・sから約1mPa・s、約75mPa・sから約1mPa・s、約50mPa・sから約1mPa・s、約25mPa・sから約1mPa・s、約15mPa・sから約1mPa・s、約10mPa・sから約1mPa・s、および約5mPa・sから約1mPa・s。

【請求項 26】

剤形の粘度が、同じトピラメート濃度（/ml）で、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の液体剤形の粘度の1/200未満、1/100未満、1/50未満、1/25未満、および1/10未満からなる群より選択される、液体剤形に製剤された請求項1記載の組成物。

【請求項 27】

投与剤形の粘度が、同じトピラメート濃度（/ml）で、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の液体剤形の粘度の5%未満、10%未満、15%未満、20%未満、25%未満、30%未満、35%未満、40%未満、45%未満、50%未満、55%未満、60%未満、65%未満、70%未満、75%未満、80%未満、85%未満、および90%未満からなる群より選択される液体剤形に製剤された、請求項1記載の組成物。

【請求項 28】

1 mlあたりのトピラメートの量が従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の液体剤形1 mlあたりのトピラメートに等しいまたはそれより多い、液体剤形に製剤された請求項1記載の組成物。

【請求項 29】

投与後にトピラメート粒子が、2ミクロン未満、1900 nm未満、1800 nm未満、1700 nm未満、1600 nm未満、1500 nm未満、1400 nm未満、1300 nm未満、1200 nm未満、1100 nm未満、1000 nm未満、900 nm未満、800 nm未満、700 nm未満、600 nm未満、500 nm未満、400 nm未満、300 nm未満、250 nm未満、200 nm未満、150 nm未満、100 nm未満、75 nm未満、および50 nm未満からなる群より選択される有効平均粒径を有するように再分散する、請求項1記載の組成物。

【請求項 30】

トピラメート粒子が、2ミクロン未満、1900 nm未満、1800 nm未満、1700 nm未満、1600 nm未満、1500 nm未満、1400 nm未満、1300 nm未満、1200 nm未満、1100 nm未満、1000 nm未満、900 nm未満、800 nm未満、700 nm未満、600 nm未満、500 nm未満、400 nm未満、300 nm未満、250 nm未満、200 nm未満、150 nm未満、100 nm未満、75 nm未満、および50 nm未満からなる群より選択される有効平均粒径を有するように生物学的に適切な媒体に再分散する、請求項1記載の組成物。

【請求項 31】

食後に投与した場合と、絶食状態で投与した場合とで、吸収レベルに有意差を生じない、請求項1記載の組成物。

【請求項 32】

同じ用量での投与後に、 $T_{max}$ が従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の値より小さい、請求項1記載の組成物。

【請求項 33】

同じ用量で投与した従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物との比較薬物動態試験において、非ナノ粒子状トピラメート組成物が示した $T_{max}$ の100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、および10%未満からなる群より選択される $T_{max}$ を示す、請求項32記載の組成物。

【請求項 34】

投与後に、2時間未満、110分未満、100分未満、90分未満、80分未満、70分未満、60分

未満、50分未満、40分未満、30分未満、25分未満、20分未満、15分未満、10分未満、5分未満、および3分未満からなる群より選択される $T_{max}$ を有する、請求項1記載の組成物。

【請求項35】

同じ用量での投与後の $C_{max}$ が、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の $C_{max}$ より大きい、請求項1記載の組成物。

【請求項36】

同じ用量で投与した従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物との比較薬物動態試験において、非ナノ粒子状トピラメート組成物が示した $C_{max}$ より5%を超えて大きい、10%を超えて大きい、15%を超えて大きい、20%を超えて大きい、30%を超えて大きい、40%を超えて大きい、50%を超えて大きい、60%を超えて大きい、70%を超えて大きい、80%を超えて大きい、90%を超えて大きい、100%を超えて大きい、110%を超えて大きい、120%を超えて大きい、130%を超えて大きい、140%を超えて大きい、および150%を超えて大きい値からなる群より選択される $C_{max}$ を示す、請求項35記載の組成物。

【請求項37】

トピラメートの治療的有效量が、従来の非ナノ粒子状トピラメート組成物の治療的有效量の1/6、1/5、1/3、および1/2からなる群より選択される、請求項1記載の組成物。

【請求項38】

ナノ粒子状トピラメート組成物の相対バイオアベイラビリティが、溶液と比較して80%より大きい、85%より大きい、90%より大きい、および95%より大きい値からなる群より選択される、経口投与用の剤形に製剤された、請求項1記載のナノ粒子状トピラメート組成物。

【請求項39】

ナノ粒子状トピラメート組成物の製造法であって、トピラメート粒子と少なくとも一つの表面安定剤とを、2ミクロン未満の有効平均粒径を有するナノ粒子状トピラメート組成物を提供するために十分な時間および条件で接触させる段階を含む方法。

【請求項40】

接触が粉砕を含む、請求項39記載の方法。

【請求項41】

粉砕が湿式粉砕を含む、請求項40記載の方法。

【請求項42】

接触が均質化を含む、請求項39記載の方法。

【請求項43】

接触が、

(a) トピラメート粒子を溶媒に溶解する段階；

(b) 得られたトピラメート溶液を少なくとも一つの表面安定剤を含む溶液に加える段階；および

(c) 可溶化トピラメートおよび少なくとも一つの表面を、それに非溶媒を加えることにより沈降させる段階

を含む、請求項39記載の方法。

【請求項44】

ナノ粒子状トピラメート粒子の有効平均粒径が、1900 nm未満、1800 nm未満、1700 nm未満、1600 nm未満、1500 nm未満、1400 nm未満、1300 nm未満、1200 nm未満、1100 nm未満、1000 nm未満、900 nm未満、800 nm未満、700 nm未満、600 nm未満、500 nm未満、400 nm未満、300 nm未満、250 nm未満、200 nm未満、150 nm未満、140 nm未満、130 nm未満、120 nm未満、110 nm未満、100 nm未満、90 nm未満、80 nm未満、70 nm未満、60 nm未満、および50 nm未満からなる群より選択される、請求項39記載の方法。

【請求項45】

トピラメート粒子の少なくとも70%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%が有効平均粒径より小さい粒子径を有する、請求項44記載の方法。

【請求項46】

トピラメートが結晶相、アモルファス相、および半結晶相からなる群より選択される、請求項39記載の方法。

【請求項47】

組成物が、経口、肺、直腸、眼、結腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所（local）、口腔内、鼻、および局所（topical）投与からなる群より選択される投与のために製剤される、請求項39記載の方法。

【請求項48】

組成物が一つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、担体、またはその組み合わせをさらに含む、請求項39記載の方法。

【請求項49】

トピラメートが、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた、他の賦形剤を含まない合計乾燥重量に基づき、約99.5重量%～約0.001重量%、約95重量%～約0.1重量%、および約90重量%～約0.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項39記載の方法。

【請求項50】

少なくとも一つの表面安定剤が、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた、他の賦形剤を含まない合計乾燥重量に基づき、約0.5重量%～約99.999重量%、約5.0重量%～約99.9重量%、および約10重量%～約99.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項39記載の方法。

【請求項51】

少なくとも二つの表面安定剤を含む、請求項39記載の方法。

【請求項52】

表面安定剤が、アニオン表面安定剤、カチオン表面安定剤、両性イオン表面安定剤、およびイオン表面安定剤からなる群より選択される、請求項39記載の方法。

【請求項53】

少なくとも一つの表面安定剤が、塩化セチルピリジニウム、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、グリセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸エステル、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、非結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキッドおよびホルムアルデヒドとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、荷電リン脂質、ジオクチルスルホサクシネート、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリアルポリエーテルスルホネート、ステアリン酸スクロースおよびジステアリン酸スクロースの混合物、p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)、デカノイル-N-メチルグルカミド；n-デシル -D-グルコピラノシド；n-デシル -D-マルトピラノシド；n-ドデシル -D-グルコピラノシド；n-ドデシル -D-マルトシド；ヘプタノイル-N-メチルグルカミド；n-ヘプチル -D-グルコピラノシド；n-ヘプチル -D-チオグルコシド；n-ヘキシル -D-グルコピラノシド；ノナノイル-N-メチルグルカミド；n-ノイル -D-グルコピラノシド；オクタノイル-N-メチルグルカミド；n-オクチル -D-グルコピラノシド；オクチル -D-チオグルコピラノシド；リゾチーム、PEG-誘導体化リン脂質、PEG-誘導体化コレステロール、PEG-誘導体化ビタミンA、PEG-誘導体化ビタミンE、ならびに酢酸ビニルおよびビニルピロリドンのランダムコポリマーからなる群より選択される、請求項52記載の方法。



## 【請求項 5 4】

少なくとも一つのカチオン表面安定剤が、ポリマー、生体高分子、多糖、セルロース誘導体 (cellulosic)、アルギン酸エステル、非ポリマー化合物、リン脂質、双性イオン安定剤、ポリ-*n*-メチルピリジニウム、アンスリウル (anthryul) ピリジニウムクロリド、キトサン、ポリリジン、ポリビニルイミダゾール、ポリブレン、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムブロミドブロミド (PMMTMABr)、ヘキシルデシルトリメチルアンモニウムブロミド (HDMAB)、ポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート、1,2ジパルミトイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アミノ(ポリエチレングリコール)2000] (ナトリウム塩)、ポリ(2-メタクリルオキシエチルトリメチルアンモニウムブロミド)、ポロキサミン、リゾチーム、アルギン酸、カラゲナン、POLYOX、カチオン脂質、スルホニウム、ホスホニウム、4級アンモニウム化合物、ステアリルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムブロミド、ココナツトリメチルアンモニウムクロリド、ココナツトリメチルアンモニウムブロミド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、 $C_{12-15}$ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、 $C_{12-15}$ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチル硫酸塩、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムブロミド、ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムクロリド、ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムブロミド、*N*-アルキル( $C_{12-18}$ )ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、*N*-アルキル( $C_{14-18}$ )ジメチル-ベンジルアンモニウムクロリド、*N*-テトラデシルジメチルベンジル(tetradecyldimethylbenzyl)アンモニウムクロリド一水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、*N*-アルキルおよび( $C_{12-14}$ )ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル-トリメチルアンモニウム塩、ジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシ化アルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシ化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、*N*-ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、*N*-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化物一水和物、*N*-アルキル( $C_{12-14}$ )ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムブロミド、 $C_{12}$ ,  $C_{15}$ ,  $C_{17}$ トリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリ-ジアルキルジメチルアンモニウムクロリド、ジメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化アルキルジメチルアンモニウム、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド、ポリクアテルニウム10、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、コリンエステル、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物、臭化セチルピリジニウム、塩化セチルピリジニウム、4級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン化物塩、4級化アンモニウム塩ポリマー、アルキルピリジニウム塩、アミン、プロトン化4級アクリルアミド、メチル化4級ポリマー、ならびにカチオングアール (cationic guar) からなる群より選択される、請求項52記載の方法。

## 【請求項 5 5】

アミンがアルキルアミン、ジアルキルアミン、アルカノールアミン、ポリエチレンポリアミン、*N,N*-ジアルキルアミノアルキルアクリレート、ビニルピリジン、アミン塩、酢酸ラウリルアミン、酢酸ステアリルアミン、アルキルピリジニウム塩、アルキルイミダゾリ

ウム塩、アミノオキシド、およびイミドアゾリニウム塩からなる群より選択される、請求項54記載の方法。

【請求項 5 6】

カチオン表面安定剤が、塩化ベンザルコニウム、カルボニウム化合物、ホスホニウム化合物、オキソニウム化合物、ハロニウム化合物、カチオン有機金属化合物、4級リン化合物、ピリジニウム化合物、アニリニウム化合物、アンモニウム化合物、ヒドロキシアンモニウム化合物、1級アンモニウム化合物、2級アンモニウム化合物、3級アンモニウム化合物、塩化ベヘナルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベントリモニウム、塩化ラウラルコニウム、塩化セタルコニウム、臭化セトリモニウム、塩化セトリモニウム、セチルアミンフッ化水素、塩化クロルアルイルメテナミン (Quaternium-15)、塩化ジステアリルジモニウム (Quaternium-5)、塩化ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウム (Quaternium-14)、Quaternium-22、Quaternium-26、Quaternium-18ヘクトライト、塩化ジメチルアミノエチル塩酸塩、システイン塩酸塩、ジエタノールアンモニウムPOE(10)オレイルエーテルリン酸塩、ジエタノールアンモニウムPOE(3)オレイルエーテルリン酸塩、塩化タロー (tallow) アルコニウム、ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト、塩化ステアラルコニウム、臭化ドミフェン、安息香酸デナトニウム、塩化ミリスタルコニウム、塩化ラウルトリモニウム、エチレンジアミン2塩酸塩、塩酸グアニジン、ピリドキシンHCl、塩酸イオフェタミン、塩酸メグルミン、塩化メチルベンゼトニウム、臭化ミルトリモニウム、塩化オレイルトリモニウム、ポリクアテルニウム-1、塩酸プロカイン、ココベタイン、ステアラルコニウムベントナイト、ステアラルコニウムヘクトナイト、ステアリルトリヒドロキシエチルプロピレンジアミン2フッ化水素、塩化タロートリモニウム、および臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムからなる群より選択される非ポリマー化合物である、請求項52記載の方法。

【請求項 5 7】

組成物が生体接着性である、請求項52、54、55、または56のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 8】

表面安定剤としてヒプロメロース、ドクセートナトリウム、またはその組み合わせを含む、請求項39記載の方法。

【請求項 5 9】

ナノ粒子状トピラメート組成物の調製後に、2ミクロンより大きい平均有効粒子径を有する第二のトピラメート組成物が、ナノ粒子状トピラメート組成物と混合される、請求項39記載の方法。

【請求項 6 0】

ナノ粒子状トピラメート組成物の調製前または後に、少なくとも一つの非トピラメート活性物質がナノ粒子状トピラメート組成物に加えられる、請求項39記載の方法。

【請求項 6 1】

活性物質が、アミノ酸、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、栄養補助食品 (nutraceuticals)、食品サプリメント、カロテノイド、中枢神経系刺激剤、コルチコステロイド、エラスターゼ阻害剤、抗真菌剤、アルキルキサンチン、腫瘍治療薬、制吐薬、鎮痛剤、オピオイド、解熱剤、心血管薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン剤、抗高血圧薬、抗ムスカリン薬、抗マイコプラズマ薬、抗新生物薬、免疫抑制剤、抗甲状腺薬、抗ウイルス剤、抗不安薬、鎮静剤、収斂剤、 $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断薬、 $\beta$ -アドレナリン受容体遮断薬、血液製剤、代用血液、心臓の変力剤、造影剤、コルチコステロイド、鎮咳剤、診断薬、画像診断薬、利尿薬、ドーパミン作動薬、止血剤、免疫学的物質、脂質調節剤、筋弛緩剤、副交感神経作動薬、副甲状腺カルシトニンおよび2ホスホン酸塩、プロスタグランジン、放射性医薬品、性ホルモン、抗アレルギー薬、刺激薬、食欲減退剤、交感神経様作用薬、甲状腺剤、血管拡張薬、血管調節剤、キサンチン、ミュー受容体アンタゴニスト、カッパ受容体アンタゴニスト、非麻薬性鎮痛薬、モノアミン取り込み阻害剤、アデノシン調節剤、カンナビノイド誘導体、サブスタンスPアンタゴニスト、ニューロキニン-1受

容体アンタゴニスト、ならびにナトリウムチャネル遮断薬からなる群より選択される、請求項60記載の方法。

【請求項 6 2】

栄養補助食品が、ルテイン、葉酸、脂肪酸、果実抽出物、野菜抽出物、ビタミンサプリメント、ミネラルサプリメント、ホスファチジルセリン、リボ酸、メラトニン、グルコサミン/コンドロイチン、アロエベラ、ググル (Guggul)、グルタミン、アミノ酸、緑茶、リコペン、ホールフード (whole food)、食品添加物、ハーブ、植物栄養素 (phytonutrient)、抗酸化剤、果実のフラボノイド成分、月見草油、亜麻仁、魚油、海洋動物油、およびプロバイオティクスからなる群より選択される、請求項61記載の方法。

【請求項 6 3】

少なくとも一つの非トピラメート活性物質が、2ミクロン未満の有効平均粒径を有する、請求項60、61、または62のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 4】

少なくとも一つの非トピラメート活性物質が、2ミクロンよりも大きい有効平均粒径を有する、請求項60、61、または62のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 5】

2ミクロン未満の平均有効粒子径を有するトピラメート粒子と、少なくとも一つの表面安定剤とを含むナノ粒子状組成物の有効量のの、ナノ粒子状トピラメート製剤を必要とする被験者の治療のための薬剤の製造のための、使用。

【請求項 6 6】

被験者が、発作、気分障害、外傷後ストレス症候群 (PTSD)、双極性障害、躁病、うつ、人格障害、双極性気分不安定、分裂病、精神病、双極性スペクトル障害、および急速交代型双極性障害からなる群より選択される状態を有する、請求項65記載の使用。

【請求項 6 7】

被験者が、他の薬剤によって適切に制御されていない気分障害または双極性気分障害を有する、請求項65記載の使用。

【請求項 6 8】

被験者が肥満のために処置されている、請求項65記載の使用。

【請求項 6 9】

被験者がアルコール依存症のために処置されている、請求項65記載の使用。

【請求項 7 0】

被験者がニコチン嗜癖のために処置されている、請求項65記載の使用。

【請求項 7 1】

被験者が薬物嗜癖のために処置されている、請求項65記載の使用。

【請求項 7 2】

被験者が望ましくない嗜癖行動のために処置されている、請求項65記載の使用。

【請求項 7 3】

被験者が偏頭痛のために処置されている、請求項65記載の使用。

【請求項 7 4】

被験者が神経障害性疼痛軽減のために処置されている、請求項65記載の使用。

【請求項 7 5】

被験者が本態性振戦のために処置されている、請求項65記載の使用。

【請求項 7 6】

被験者が群発性頭痛のために処置されている、請求項65記載の使用。

【請求項 7 7】

被験者がヒトである、請求項65記載の使用。

【請求項 7 8】

ナノ粒子状トピラメート組成物の有効平均粒径が、1900 nm未満、1800 nm未満、1700 nm未満、1600 nm未満、1500 nm未満、1400 nm未満、1300 nm未満、1200 nm未満、1100 nm未満、1000 nm未満、900 nm未満、800 nm未満、700 nm未満、600 nm未満、500 nm未満、4

00 nm未満、300 nm未満、250 nm未満、200 nm未満、150 nm未満、140 nm未満、130 nm未満、120 nm未満、110 nm未満、100 nm未満、90 nm未満、80 nm未満、70 nm未満、60 nm未満、および50 nm未満からなる群より選択される、請求項65記載の使用。

【請求項 7 9】

トピラメート粒子の少なくとも70%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%が有効平均粒径より小さい粒径を有する、請求項65記載の使用。

【請求項 8 0】

トピラメートが、結晶相、アモルファス相、および半結晶相からなる群より選択される、請求項65記載の使用。

【請求項 8 1】

組成物が、経口、肺、直腸、眼、結腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所 (local)、口腔内、鼻、および局所 (topical) 投与からなる群より選択される投与のために製剤される、請求項65記載の使用。

【請求項 8 2】

組成物が一つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、担体、またはその組み合わせをさらに含む、請求項65記載の使用。

【請求項 8 3】

トピラメートが、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた、他の賦形剤を含まない合計乾燥重量に基づき、約99.5重量%～約0.001重量%、約95重量%～約0.1重量%、および約90重量%～約0.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項65記載の使用。

【請求項 8 4】

少なくとも一つの表面安定剤が、トピラメートおよび少なくとも一つの表面安定剤を合わせた、他の賦形剤を含まない合計乾燥重量に基づき、約0.5重量%～約99.999重量%、約5.0重量%～約99.9重量%、および約10重量%～約99.5重量%からなる群より選択される量で存在する、請求項65記載の使用。

【請求項 8 5】

少なくとも二つの表面安定剤を含む、請求項65記載の使用。

【請求項 8 6】

表面安定剤が、アニオン表面安定剤、カチオン表面安定剤、双性イオン表面安定剤、およびイオン表面安定剤からなる群より選択される、請求項65記載の使用。

【請求項 8 7】

少なくとも一つの表面安定剤が、塩化セチルピリジニウム、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、グリセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸エステル、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、非結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、荷電リン脂質、ジオクチルスルホサクシネート、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリアルポリエーテルスルホネート、ステアリン酸スクロースおよびジステアリン酸スクロースの混合物、p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)、デカノイル-N-メチルグルカミド；n-デシル-D-グルコピラノシド；n-デシル-D-マルチピラノシド；n-ドデシル-D-グル

コピラノシド；n-ドデシル -D-マルトシド；ヘプタノイル-N-メチルグルカミド；n-ヘプチル -D-グルコピラノシド；n-ヘプチル -D-チオグルコシド；n-ヘキシル -D-グルコピラノシド；ノナノイル-N-メチルグルカミド；n-ノイル -D-グルコピラノシド；オクタノイル-N-メチルグルカミド；n-オクチル -D-グルコピラノシド；オクチル -D-チオグルコピラノシド；リゾチーム、PEG-誘導体化リン脂質、PEG-誘導体化コレステロール、PEG-誘導体化ビタミンA、PEG-誘導体化ビタミンE、ならびに酢酸ビニルおよびビニルピロリドンのランダムコポリマーからなる群より選択される、請求項86記載の使用。

【請求項 8 8】

少なくとも一つのカチオン表面安定剤が、ポリマー、生体高分子、多糖、セルロース誘導体 (cellulosic)、アルギン酸エステル、非ポリマー化合物、リン脂質、双性イオン安定剤、ポリ-n-メチルピリジニウム、アンスリウル (anthryul) ピリジニウムクロリド、キトサン、ポリリジン、ポリビニルイミダゾール、ポリブレン、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムブロミドブロミド (PMMTMABr)、ヘキシルデシルトリメチルアンモニウムブロミド (HDMAB)、ポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート、1,2ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アミノ(ポリエチレングリコール)2000] (ナトリウム塩)、ポリ(2-メタクリルオキシエチルトリメチルアンモニウムブロミド)、ポロキサミン、リゾチーム、アルギン酸、カラゲナン、POLYOX、カチオン脂質、スルホニウム、ホスホニウム、4級アンモニウム化合物、ステアリルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムブロミド、ココナットトリメチルアンモニウムクロリド、ココナットトリメチルアンモニウムブロミド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、 $C_{12-15}$ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、 $C_{12-15}$ ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムブロミド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチル硫酸塩、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムブロミド、ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムクロリド、ラウリルジメチル(エテノキシ)<sub>4</sub>アンモニウムブロミド、N-アルキル( $C_{12-18}$ )ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-アルキル( $C_{14-18}$ )ジメチル-ベンジルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジル(tetradecyldimethylbenzyl)アンモニウムクロリド水合物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、N-アルキルおよび( $C_{12-14}$ )ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル-トリメチルアンモニウム塩、ジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシ化アルキルアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシ化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化物一水合物、N-アルキル( $C_{12-14}$ )ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムブロミド、 $C_{12}$ ,  $C_{15}$ ,  $C_{17}$ トリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリ-ジアリルジメチルアンモニウムクロリド、ジメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化アルキルジメチルアンモニウム、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド、ポリクアテルニウム10、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、コリンエステル、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物、臭化セチルピリジニウム、塩化セチルピリジニウム、4級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン化物塩、4級化アンモニウ

ム塩、アルキルピリジニウム塩、アミン、プロトン化4級アクリルアミド、メチル化4級ポリマー、ならびにカチオングアール (cationic guar) からなる群より選択される、請求項86記載の使用。

【請求項 8 9】

アミンがアルキルアミン、ジアルキルアミン、アルカノールアミン、ポリエチレンポリアミン、N,N-ジアルキルアミノアルキルアクリレート、ビニルピリジン、アミン塩、酢酸ラウリルアミン、酢酸ステアリルアミン、アルキルピリジニウム塩、アルキルイミダゾリウム塩、アミノオキシド、およびイミダゾリニウム塩からなる群より選択される、請求項88記載の使用。

【請求項 9 0】

カチオン表面安定剤が、塩化ベンザルコニウム、カルボニウム化合物、ホスホニウム化合物、オキソニウム化合物、ハロニウム化合物、カチオン有機金属化合物、4級リン化合物、ピリジニウム化合物、アニリニウム化合物、アンモニウム化合物、ヒドロキシルアンモニウム化合物、1級アンモニウム化合物、2級アンモニウム化合物、3級アンモニウム化合物、塩化ベヘナルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベヘントリモニウム、塩化ラウラルコニウム、塩化セタルコニウム、臭化セトリモニウム、塩化セトリモニウム、セチルアミンフッ化水素、塩化クロラルメテナミン (Quaternium-15)、塩化ジステアリルジモニウム (Quaternium-5)、塩化ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウム (Quaternium-14)、Quaternium-22、Quaternium-26、Quaternium-18ヘクトライト、塩化ジメチルアミノエチル塩酸塩、システイン塩酸塩、ジエタノールアンモニウムPOE(10)オレイルエーテルリン酸塩、ジエタノールアンモニウムPOE(3)オレイルエーテルリン酸塩、塩化タロー (tallow) アルコニウム、ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト、塩化ステアラルコニウム、臭化ドミフェン、安息香酸デナトニウム、塩化ミリスタルコニウム、塩化ラウルトリモニウム、エチレンジアミン2塩酸塩、塩酸グアニジン、ピリドキシンHCl、塩酸イオフエタミン、塩酸メグルミン、塩化メチルベンゼトニウム、臭化ミルトリモニウム、塩化オレイルトリモニウム、ポリクアテルニウム-1、塩酸プロカイン、ココベタイン、ステアラルコニウムベントナイト、ステアラルコニウムヘクトナイト、ステアリルトリヒドロキシエチルプロピレンジアミン2フッ化水素、塩化タロートリモニウム、および臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムからなる群より選択される非ポリマー化合物である、請求項86記載の使用。

【請求項 9 1】

組成物が生体接着性である、請求項86、88、89、または90のいずれか一項記載の使用。

【請求項 9 2】

表面安定剤としてヒプロメロース、ドクセートナトリウム、またはその組み合わせを含む、請求項65記載の使用。

【請求項 9 3】

一つまたは複数の表面安定剤が表面に吸着または結合されている、粒子が50 nm未満 ~ 2000 nm未満の有効平均粒径を有する、物質の固体粒子を含む鎮痙剤の薬学的組成物。

【請求項 9 4】

表面安定剤が、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、双性イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、およびその組み合わせからなる群より選択される、請求項93記載の組成物。

【請求項 9 5】

アニオン性界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム及びドデシル硫酸ナトリウムからなる群より選択される、請求項94記載の組成物。

【請求項 9 6】

カチオン性界面活性剤が塩化ベンザルコニウムである、請求項94記載の組成物。

【請求項 9 7】

カチオン性界面活性剤が、リン脂質である、請求項94記載の組成物。

【請求項 9 8】

表面安定剤がPEG化リン脂質である、請求項93記載の組成物。

【請求項 9 9】

非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタンエステル、モノステアリン酸グリセロール、ポリエチレングリコール、セトステアリルアルコール、メチルセルロース、非結晶性セルロース、多糖類、ポリビニルアルコール、およびポリビニルピロリドンからなる群より選択される、請求項94記載の組成物。

【請求項 1 0 0】

表面安定剤がカゼインである、請求項 9 3 記載の組成物。

【請求項 1 0 1】

表面安定剤が、オキシエチレンとオキシプロピレンのコポリマーを含む、請求項93記載の組成物。

【請求項 1 0 2】

オキシエチレンとオキシプロピレンのコポリマーがブロックコポリマーである、請求項 101 記載の組成物。